

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019578

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-431680
Filing date: 26 December 2003 (26.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

21.1.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 2 6 日
Date of Application:

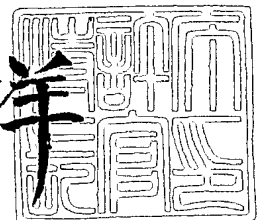
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 3 1 6 8 0
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 3 1 6 8 0]

出 願 人 第 一 製 薬 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川 洋



【書類名】 特許願
【整理番号】 N03122601A
【提出日】 平成15年12月26日
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社
 東京研究開発センター内
 【氏名】 中山 敦
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社
 東京研究開発センター内
 【氏名】 野口 滋
【特許出願人】
 【識別番号】 000002831
 【氏名又は名称】 第一製薬株式会社
 【代表者】 森田 清
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005131
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

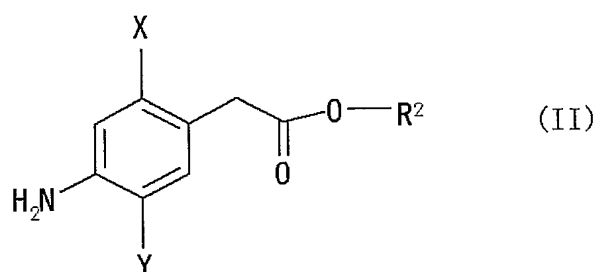
【請求項 1】

式 (I)



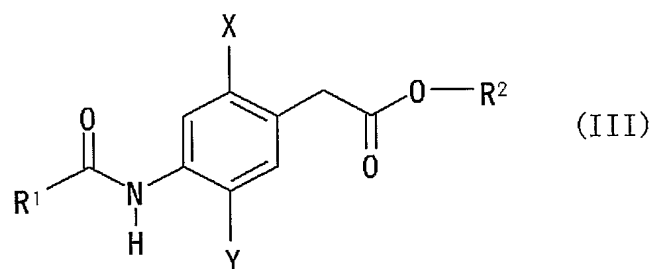
(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。)

で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式 (II)



(式中、 R^2 は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、 X は水素原子またはハロゲン原子を意味し、 Y はハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式 (III)



(式中、 R^1 、 R^2 、 X および Y は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

【請求項 2】

R^1 が、メチルインドリル基である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

塩素化試薬が、塩化オキサリルまたは塩化チオニルである請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

R^2 が、メチル基またはエチル基である請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 5】

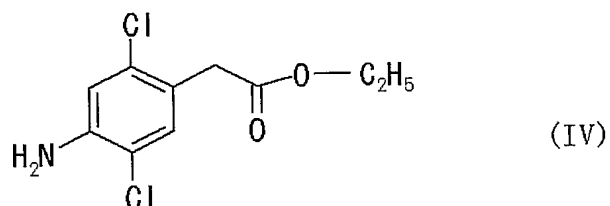
Xが、塩素原子またはフッ素原子である請求項1から4のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項6】

Xが塩素原子、Yが塩素原子、 R^1 がメチルインドリル基である請求項1から5のいずれか1項に記載の製造方法。

【請求項7】

式 (IV)



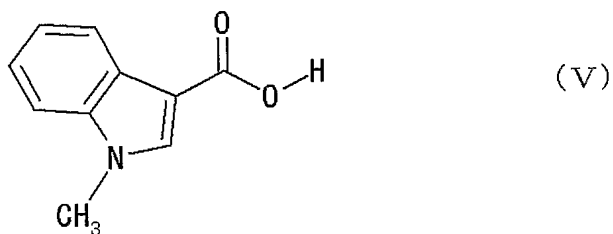
で表される化合物の塩酸塩。

【請求項8】

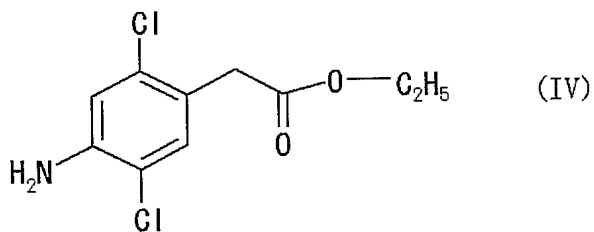
前記式 (II) で表される化合物またはその塩が請求項7に記載の塩酸塩である請求項1から6に記載の製造方法。

【請求項9】

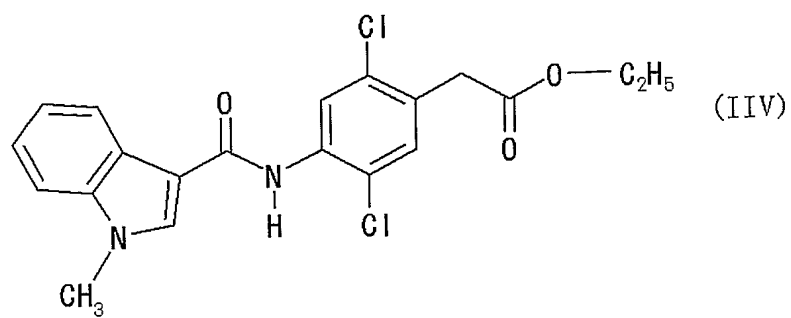
式 (V)



で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩化オキザリルおよび式 (IV)



で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式 (IIV)



で表される化合物の製造方法。

【書類名】明細書

【発明の名称】酸性条件下でのフェニル酢酸誘導体の製造方法

【技術分野】

【0001】

本発明は、Very Late Antigen-4 (VLA-4) に対する優れた阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として有用な化合物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

VLA-4 は、単球、リンパ球、好酸球および好塩基球に発現している細胞接着関連分子であり、血管細胞接着分子-1 (Vascular cell adhesion molecule-1; VCAM-1) 等に対する受容体として働いていることが知られている。

【0003】

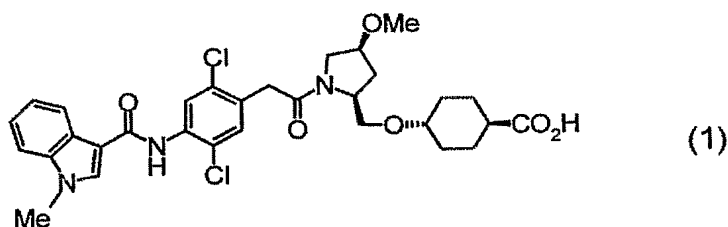
近年、VLA-4 と VCAM-1 によって介在される接着の選択的な阻害が、自己免疫疾患およびアレルギー性炎症疾患治療の解決手段となり得ることが報告されている。

【0004】

特許文献 1 の一般式 (I) に記載の化合物、例えば、下記の式 (1) で表される化合物は、優れた VLA-4 阻害作用に基づく抗炎症作用を示し、かつ高い安全性を有する医薬化合物として期待されている。(特許文献 1 参照)。

【0005】

【化 1】

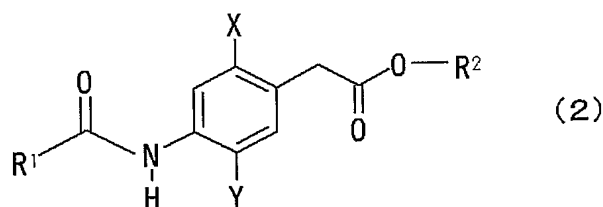


【0006】

特許文献 1 の一般式 (I) に記載の化合物の製造中間体として、下記の一般式 (2)

【0007】

【化 2】



(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味し、 R^2 は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味し、X は水素原子またはハロゲン原子を意味し、Y はハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物は重要である。

この化合物は、置換、無置換のニトロベンゼンカルボン酸のカルボン酸部位をエステル化した後、ニトロ基を還元してアミノ基に変換し、さらに、 R^1 を部分構造に有するカルボン酸またはエステルを縮合させてアミド化することにより製造できることが知られている(特許文献 1、2 参照)。

しかし、特許文献 1 および 2 に記載の製造方法では、ニトロ基の還元反応において、鉄

金属が用いられていたため、操作性、反応性において問題があった。また、上記工程中のアミド化反応は、一般的な塩基性条件で行われていたため、副反応によって、 R^1 を部分構造に有するカルボン酸の二量体が生成し、それにとまって主反応の収率低下が生じるという問題があった。

さらには、生じた二量体を除去するためのカクロマトグラフィーによる精製が必要であった。

【0008】

【特許文献1】国際公開WO2002/053534パンフレット

【特許文献2】特願2003第144430号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として重要な化合物である、上記式(2)に示した化合物を得るために工業的に有利な製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者は鋭意研究を進めた結果、上記式(2)で表される化合物の製造工程において、ニトロ基の還元反応をマイルドな白金系触媒下で行うことにより、ベンゼン環上のハロゲンを還元することなくニトロ基のみを選択的に還元できることを見出した。さらには、還元物を塩酸塩の結晶として得ることにより該還元物の安定性を向上できることを見出した。

また、アミド化反応において、通常の塩基を添加した条件下ではなく、酸性条件下において、酸クロライドを生成し得る化合物とアミンを添加して反応させることで、アミド化が定量的に進み、化合物(2)が高収率で得られることを見出した。

【0011】

これらの優れた改良によって、本発明は完成に至ったものである。

すなわち本発明は、式(I)

【0012】

【化3】

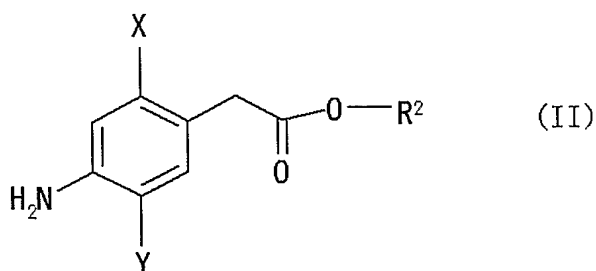


(式中、 R^1 は置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。)

で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩素化試薬および式(II)

【0013】

【化4】



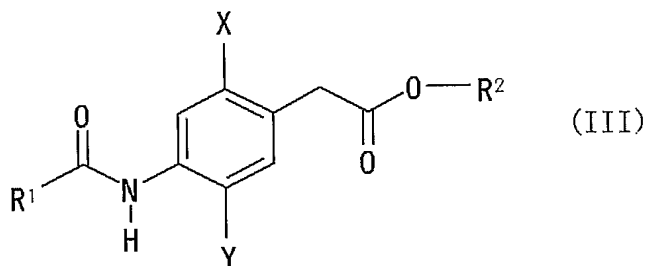
(式中、 R^2 は、置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または

置換基を有していてもよいアリール基を意味し、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。)

で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする、式 (III)

【0014】

【化5】



(式中、 R^1 、 R^2 、XおよびYは前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

また、 R^1 がメチルインドリル基である上記の製造方法に関する。

【0015】

さらに、塩素化試薬が塩化オキザリルである上記製造方法に関する。

また、 R^2 がメチル基またはエチル基である上記製造方法に関する。

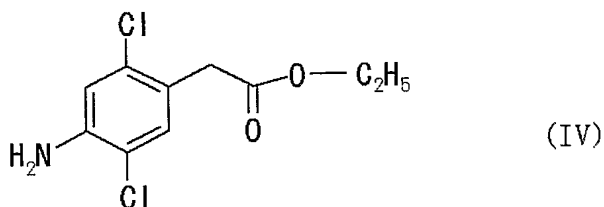
さらに、Xが塩素原子またはフッ素原子である上記製造方法に関する。

また、Xが塩素原子、Yが塩素原子および R^1 がメチルインドリル基である上記製造方法に関する。

また、式 (IV)

【0016】

【化6】



で表される化合物の塩酸塩に関する。

【0017】

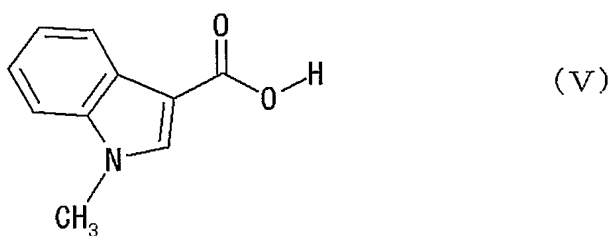
さらに、前記式 (II) で表される化合物またはその塩が上記の塩酸塩である上記製造方法に関する。

【0018】

また、式 (V)

【0019】

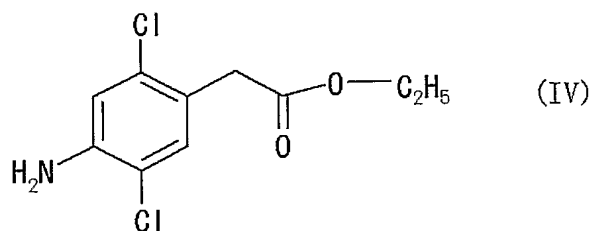
【化7】



で表される化合物に、塩基を添加せず酸性条件下で、塩化オキザリルおよび式 (IV)

【0020】

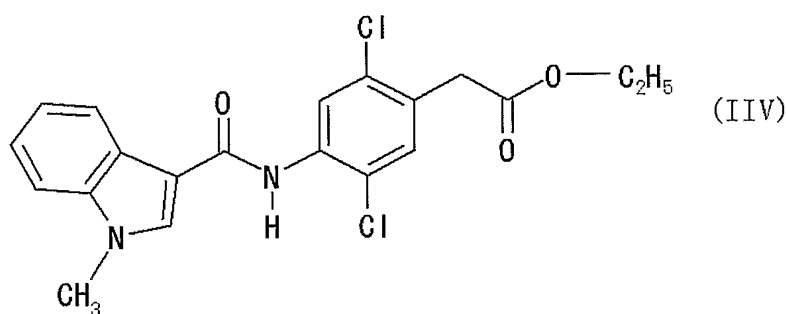
【化8】



で表される化合物またはその塩を反応させることを特徴とする式 (IIV)

【0021】

【化9】



で表される化合物の製造方法に関する。

【発明の効果】

【0022】

本発明の製造方法を用いることにより、特許文献1の一般式(I)に記載の、優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示しかつ高い安全性を有する医薬化合物を効率的に製造することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

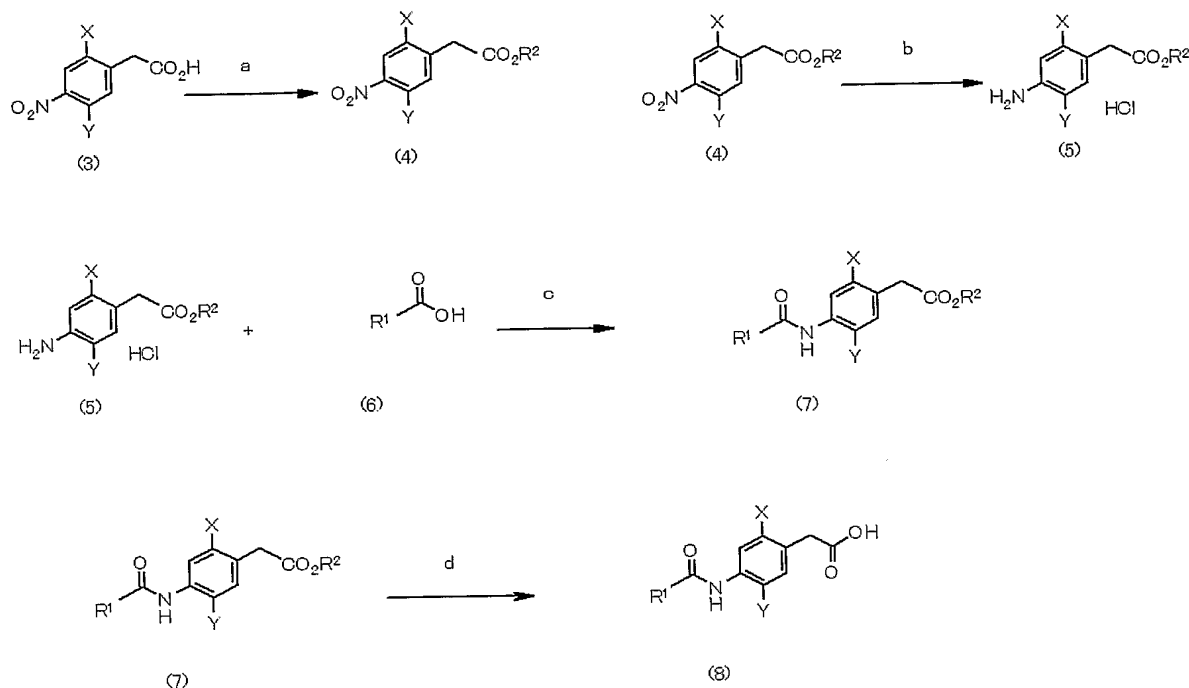
【0023】

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明の好適な例の一つは、容易に入手可能な置換ニトロベンゼンカルボン酸を出発物質とする下記に示す工程図からなっている。

【0024】

【化10】



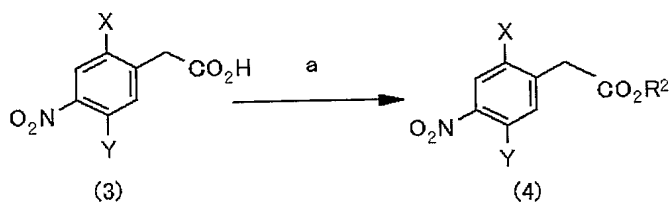
【0025】

これらの各工程について以下に説明する。

[工程 a]

【0026】

【化11】



【0027】

本工程は、カルボン酸をエステルに変換する工程である。

【0028】

本工程は、カルボン酸をエステルに変換する公知の方法（『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照。）に従って実施すればよい。

【0029】

式(4)中、R²は置換基を有していてもよい直鎖もしくは分岐鎖の低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味する。ここで、低級アルキル基は炭素数1～6のアルキル基を意味する。R²としては、好ましくはメチル基、エチル基、第三級ブチル基、ベンジル基、4-メトキシベンジル基を挙げることができ、メチル基、エチル基がさらに好ましい。

【0030】

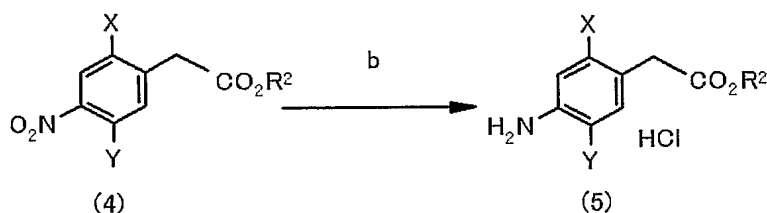
式(3)および(4)中、Xは水素原子またはハロゲン原子を意味し、Yはハロゲン原子または低級アルコキシ基を意味する。低級アルコキシ基は炭素数1～6のアルコキシ基を意味する。XおよびYはそれぞれ独立して、フッ素原子または塩素原子である場合が好

ましく、XおよびYが共に塩素原子である場合がさらに好ましい。

[工程 b]

【0031】

【化12】



【0032】

本工程は、ニトロ基をアミノ基に還元する工程である。

式(4)および(5)中、R²、XおよびYは工程aで示した定義と同義である。

【0033】

本工程と同様の還元工程としては、国際公開WO2002/053534号パンフレットにおいて、R²がエチル基であるエチルエステル体の還元について、エタノール：水＝1：4の溶液中、酢酸ナトリウムおよび鉄粉を加え、100℃に加熱し約1時間攪拌する方法が記載されている。

本願発明者は、R²に対応するアルコール溶媒中、Pt-S-炭素を還元触媒として用いることで、水素雰囲気下、室温にて1時間～10時間で、ニトロ基のみを選択的に還元できることを見出した。これによって、操作性、反応性に問題があった鉄粉の使用が回避できるとともに、塩素の脱離反応が抑えられて、高収率で式(5)で表される化合物を得ることが可能となった。

反応は、出発物質である式(4)で表される化合物を式中のR²に対応するアルコール溶媒に溶解し、白金系還元触媒下で行う。白金系還元触媒は白金、Pt-S-炭素等が挙げられ、Pt-S-炭素が特に好ましい。Pt-S-炭素は、式(4)で表される化合物の重量に対し5%～50%の重量で添加することが好ましく、10%～20%で添加するのがさらに好ましい。

【0034】

水素圧は常圧～20気圧が好ましく、通常は常圧で反応は完結する。

反応温度は、0℃～50℃の範囲であることが好ましく、室温～50℃の範囲であることがさらに好ましい。

反応時間は、1時間～24時間でよく、通常は3時間～10時間程度で完結する。

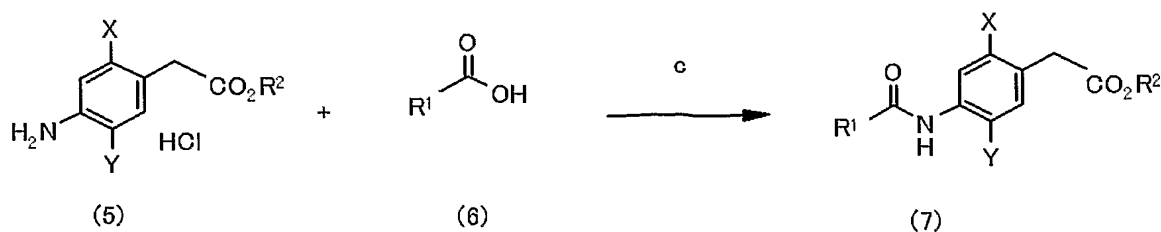
【0035】

反応終了後、塩酸の溶液、好ましくは塩酸のエタノール溶液を添加し、0℃～室温でしばらく攪拌した後、析出した結晶をろ過するか、析出しない場合は溶媒を留去して析出させた結晶をろ過することにより、式(5)で表される化合物の塩酸塩が得られる。

[工程 C]

【0036】

【化13】



【0037】

本工程は、式(5)で表される化合物に、アミド結合を形成する工程である。

式(6)および(7)中、 R^1 は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいヘテロアリール基を意味する。その中でも、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいベンゾフラニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいベンゾイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいベンゾチオフェニル基、置換基を有していてもよいインドリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基、置換基を有していてもよいイソキノリル基が好ましい。 R^1 は、結合部位は限定されないが、置換基を有していてもよいベンゾフラニル基、置換基を有していてもよいチエニル基、置換基を有していてもよいベンゾイソチアゾリル基、置換基を有していてもよいインダゾリル基の場合は、その3位で結合するものがさらに好ましい。置換基は、低級アルキル基、ハロゲン原子が挙げられ、特に、メチル基、塩素原子およびフッ素原子が好ましい。置換基の数および位置は限定されないが、置換基を有していてもよいヘテロアリール基がインドリル基で、置換基がメチル基である場合は、1位置換であることが好ましい。

式(5)および(7)中、 R^2 、XおよびYは工程aで示した定義と同じである。本工程と同様のアミド化反応については、国際公開WO2002/053534号パンフレットにおいて、式(6)で表される化合物を1, 2ジクロロエタンに溶解し、氷冷下塩化オキザリルを加え、しばらく攪拌後、濃縮乾固し、得られた結晶を、1, 2ジクロロエタンに溶解し、これを R^2 がエチルであるエチルエステル体(5)とトリエチルアミンの1, 2-ジクロロエタン溶液に氷冷下添加し、約10時間加熱還流して得る方法が記載されている。

【0038】

本願発明者は、酸塩化物を一旦単離することなく、また、塩基を添加せず酸性条件下で塩素化試薬と反応を行うことにより、定量的に反応が進行することを見出した。

【0039】

これによって、酸塩化物を単離する工程を省略できるとともに、カルボン酸体(6)の二量体の副生を少量に抑えることが可能となった。

反応溶媒としては、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒を用いることができるが、好ましくは、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒またはトルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒である。特に、1, 2-ジクロロエタンおよびトルエンが好ましい。

塩素化試薬としては、塩化オキザリル、塩化チオニル等のカルボン酸を酸塩化物に変換する際に通常使用される塩素化試薬が挙げられ、塩化オキザリルがより好ましい。

【0040】

反応液を濃縮して酸塩化物を単離することができるが、そのまま式(6)で表される化合物を添加することもできる。その際、N, N-ジメチルホルムアミドを式(5)で表される化合物の重量に対して、0.1%~1%添加することにより、酸塩化物生成が促進される。滴下後、反応温度は室温~溶媒の沸点までの範囲で実施すればよく、好ましくは80℃~130℃の範囲である。

反応時間は3時間~24時間が好ましく、通常は3時間~6時間程度で完結する。

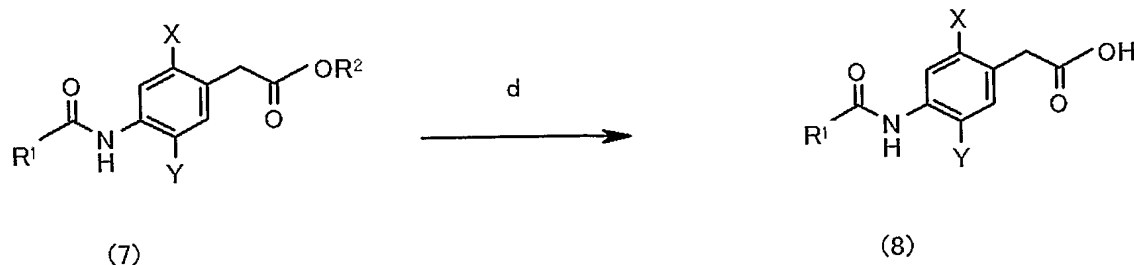
【0041】

式(6)で表される化合物は市販の原料を用いて、適宜置換基を導入するなどして、国際公開WO2002/053534号パンフレットに記載の方法に準じて合成することができる。

[工程d]

【0042】

【化 14】



【0043】

本工程は、エステルを加水分解反応により、カルボン酸に変換する工程である。

【0044】

式(7)および(8)中、 R^2 、XおよびYは工程aで示した定義と同じであり、 R^1 は工程cで示した定義と同じである。

本工程は、エステルを加水分解して遊離のカルボン酸にする一般的な反応であり、アルコキシカルボニル基をカルボン酸に変換する一般的な方法(『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照)で実施できる。

使用する溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒を挙げることができる。この中で、メタノール、エタノールが好ましい。

加水分解試剤としては、酸、アルカリ共に使用できるが、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属水酸化物またはマグネシウム、カルシウム等のアルカリ土類水酸化物が挙げられる。この中で、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムが好ましい。

反応温度は室温～溶媒の沸点の範囲が望ましい。

反応時間は、30分～5時間で良く、通常は1時間～2時間で完結する。

反応終了後、室温～溶媒の沸点の範囲の温度条件下で、酢酸を加え中和し、析出する結晶をろ過することにより、式(8)で表される化合物が得られる。

例えば、次の表に示される化合物を本発明の方法により合成することができる。エステル体を切断し、遊離のカルボン酸を得るには、公知の方法(『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照)を適用すればよい。

【0045】


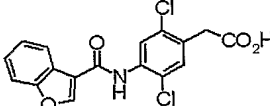
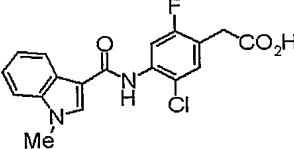
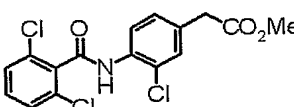
【表1】

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
1	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.07 - 7.12 (m, 2H), 7.34 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 8.10 (dd, $J=9.1, 5.2$ Hz, 1H), 8.19 (broad s, 1H), 8.49 (d, $J=12.0$ Hz, 1H). MS (ESI) m/z : 407 ($M^{+}+1$)
2	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(6-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.65 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.06 (m, 1H), 7.44 (dd, $J=10.3, 2.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=11.2$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.8, 5.6$ Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 379 ($M^{+}+1$)
3	2-フルオロ-5-メトキシ-4-[(1-メチル-1H-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.60 (s, 2H), 3.90 (s, 6H), 7.05 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.30 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H). MS (ESI) m/z : 357 ($M^{+}+1$)
4	[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸メチルエステル		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.62 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 7.29 (m, 1H), 7.40 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.58 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.02 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 355 ($M^{+}+1$)

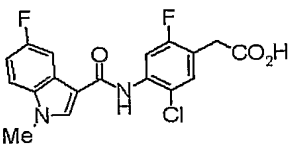
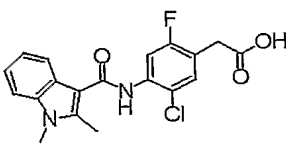
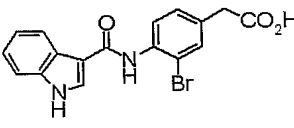
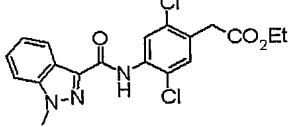
番号	化合物名	構造式	機器解析データ
5	[3-クロロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.63 (s, 2H), 7.33 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.81 (td, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 9.34 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 10.85 (s, 1H), 12.48 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 341 ($M^{+}+1$)
6	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		^1H NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.36 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.72 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.57 - 8.60 (m, 2H), 9.68 (m, 1H), 11.11 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 387 ($M^{+}+1$)
7	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.66 (s, 2H), 7.62 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.23 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 8.67 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 9.38 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 10.98 (broad s, 1H), 12.59 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 359 ($M^{+}+1$)
8	{4-[(1-ベンゾフラン-3-イルカルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル}酢酸		^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.67 (2H, s), 7.37-7.45 (2H, m), 7.57-7.61 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J=7.3, 1.2$ Hz), 8.07-8.10 (1H, m), 8.82 (1H, s), 9.99 (1H, s). MS (ESI) m/z : 348 [$(M+H)^+$, ^{35}Cl], 350 [$(M+H)^+$, ^{37}Cl]

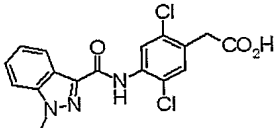
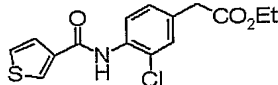
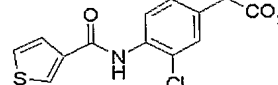
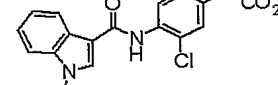
番号	化合物名	構造式	機器解析データ
9	[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 メチル エステル		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.18 (s, 3H), 7.24 (dd, $J=8.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.38 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 8.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.61 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 9.47 (broad s, 1H). MS (LCMS) m/z : 358 ($M^{+}+1$)
10	[3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.62 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.28 (dd, $J=8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.47 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 9.69 (s, 1H), 12.49 (broad s, 1H). MS (LCMS) m/z : 344 ($M^{+}+1$)
11	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.17 (s, 3H), 4.18 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.44 - 7.50 (m, 2H), 8.38 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=11.9$ Hz, 1H), 9.50 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 390 ($M^{+}+1$)
12	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.65 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 9.68 (s, 1H), 12.58 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 362 ($M^{+}+1$).

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
13	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸 エチル エステル		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 3.61 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 4.18 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.02 (dd, $J=12.2$, 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.32 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.48 (d, $J=12.2$ Hz, 1H), 9.26 (m, 1H). MS (ESI) m/z : 407 ($M^{+}+1$)
14	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(4-フルオロ-1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.64 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 7.07 (dd, $J=12.5$, 7.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.44 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=11.7$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 9.30 (d, $J=10.3$ Hz, 1H), 12.54 (broad s, 1H). MS (LC/MS) m/z : 379 ($M^{+}+1$)
15	[4-[(2-インドリルカルボニル)アミノ]-3-メトキシフェニル]酢酸		$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.57 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 6.87 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.74 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.72 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 325 ($M^{+}+1$)
16	[3-ブロモ-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.32 (dd, $J=8.5$, 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.71 - 7.78 (m, 2H), 7.88 - 7.91 (m, 2H), 8.59 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.63 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 9.71 (m, 1H), 11.01 (broad s, 1H). MS (ESI) m/z : 413 ($M^{+}+1$), 415 ($M^{+}+3$).

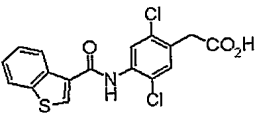
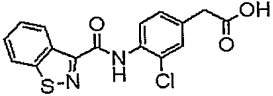
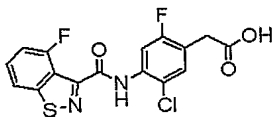
番号	化合物名	構造式	機器解析データ
17	[3-ブromo-4-[(1-イソキノリニルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 3.63 (s, 2H), 7.36 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.12 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.66 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 9.36 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 10.84 (s, 1H). MS (ESI) m/z : 385 (M^{++1}), 387 (M^{++3}).
18	{4-[(1-ベンゾフラン-3-イルカルボニル)アミノ]-2,5-ジクロロフェニル}酢酸		^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.76 (2H, s), 7.44 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.09 (1H, m), 8.83 (1H, m), 10.65 (1H, s), 12.61 (1H, br).
19	5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸		^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.65 (2H, s), 3.89 (3H, s), 7.21 and 7.28 (each 1H, each m), 7.56 (2H, m), 7.74 (1H, m), 8.15 (1H, m), 8.32 (1H, s), 9.32 (1H, s).
20	[3-クロロ-4-(2,6-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸メチルエステル		^1H -NMR (CDCl_3) δ : 3.61 (2H, s), 3.71 (3H, s), 7.25-7.39 (5H, m), 7.82 (1H, s), 8.46 (1H, d).

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
21	[3-クロロ-4-(2,5-ジクロロベンゾイルアミノ)フェニル]酢酸		ESI-MS m/z : 360 (M+3) ⁺
22	[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-5-メトキシ-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸エチルエステル		ESI-MS m/z : 419 (M+H) ⁺
23	[5-クロロ-2-フルオロ-4-(1-メチル-5-メトキシ-3-インドリルカルボニルアミノ)フェニル]酢酸		ESI-MS m/z : 391 (M+H) ⁺ .
24	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[[5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル]カルボニルアミノ]フェニル]酢酸 エチルエステル		¹ H NMR (CDCl ₃) δ : 1.27 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 3.61 (s, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 4.18 (dd, J=7.2, 14.0 Hz, 2 H), 7.08 (dt, J=2.0, 8.8 Hz, 1 H), 7.29-7.34 (m, 2 H), 7.5 (s, 1 H), 7.83 (dd, J=2.4, 9.6 Hz, 1 H), 8.11 (brs, 1 H), 8.80 (d, J=12 Hz, 1 H). MS (ESI) m/z : 407 (M ⁺ +1)

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
25	5-クロロ-2-フルオロ[4-[(5-フルオロ-1-メチル-3-インドリル)カルボニル]アミノ]フェニル]酢酸		MS (ESI) m/z : 379 (M ⁺ +1).
26	[5-クロロ-2-フルオロ-4-[(1,2-ジメチル-1H-3-インドールカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.70 (3H, s), 3.65 (2H, s), 3.77 (3H, s), 7.21 (2H, m), 7.58 (1H, d), 7.93 (1H, m), 7.99 (1H, d), 9.06 (1H, s). MS (ESI) m/z : 375 (M ⁺ +1) ⁺ .
27	[3-ブromo-4-[(3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ : 3.62 (2H, s), 7.13 - 7.21 (2H, m), 7.29 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.63 (1H, d), 8.14 (1H, d), 8.27 (1H, d), 9.27 (1H, s). MS (ESI) m/z : 373 (M ⁺ +1), 375 (M ⁺ +3).
28	[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-3-インドゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸エチルエステル		¹ H NMR (CDCl ₃) δ : 1.28 (3H, t, J=7.1 Hz), 3.72 (2H, s), 4.18 (3H, s), 4.19 (2H, q, J=7.1 Hz), 7.35 (1H, m), 7.47 (1H, m), 8.40 (1H, d, J=8.1 Hz), 8.82 (1H, s), 9.47 (1H, br); MS (ESI) m/z : 406 (M ⁺ +1), 408 (M ⁺ +3), 410 (M ⁺ +5).

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
29	[2,5-ジクロロ-4-[(1-メチル-3-インダゾリルカルボニル)アミノ]フェニル]酢酸		$^1\text{H NMR}$ (DMSO) δ : 3.27 (3H, s), 4.16 (2H, s), 7.30 (1H, m), 7.46 (2H, m), 7.73 (1H, m), 8.23 (1H, m), 9.67 (1H, s); MS (ESI) m/z : 400 ($M^{+}+1$), 402 ($M^{+}+3$), 404 ($M^{+}+5$).
30	3-クロロ-4-[(3-チエニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸エチルエステル		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.29 (t, $J=6.4$ Hz, 3 H), 3.60 (s, 2 H), 4.18 (q, $J=7.2, 14.4$ Hz, 2 H), 7.17 (brt, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.24 (brd, $J=10.4$ Hz, 1 H), 7.39 (brd, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.60 (d, $J=5.2$ Hz, 1 H), 7.68 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 8.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H); ESI-MS m/z : 324 ($M^{+}+1$).
31	3-クロロ-4-[(3-チエニル)カルボニルアミノ]フェニル酢酸		$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 3.61 (s, 2 H), 7.21 (dd, $J=4.0, 5.2$ Hz, 1 H), 7.25 (dd, $J=2.0, 8.4$ Hz, 1 H), 7.45 (d, $J=1.6$ Hz, 1 H), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.84 (dd, $J=1.2, 5.2$ Hz, 1 H), 7.99 (brdd, $J=2.8$ Hz, 1 H), 10.0 (s, 1 H), 12.4 (s, 1 H); ESI-MS m/z : 396 ($M^{+}+1$).
32	3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸エチルエステル		$^1\text{H - NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.27 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.17 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.32 - 7.43 (m, 4H), 7.81 (s, 1H), 8.16 (m, 1H), 8.28 (broad s, 1H), 8.59 (d, $J=8.3$ Hz, 1H); MS (ESI) m/z : 371 ($M^{+}+1$), 373 ($M^{+}+3$).

番号	化合物名	構造式	機器解析データ
33	3-クロロ-4-[(1-メチル-3-インドリルカルボニル)アミノ]フェニル酢酸		^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.61 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.17 - 7.28 (m, 3H), 7.43 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 9.26 (s, 1H).
34	{4-[(1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル}酢酸エチルエステル		^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 3.64 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.36 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.44-7.55 (2H, m), 7.92 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.09 (1H, s), 8.34 (1H, br s), 8.47-8.50 (2H, m). MS (ESI) m/z : 392 [(M + H) $^+$, ^{35}Cl], 394 [(M + H) $^+$, ^{37}Cl].
35	{4-[(1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロフェニル}酢酸		^1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 3.67 (2H, s), 7.44-7.60 (4H, m), 8.08 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.45 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.65 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 10.10 (1H, s). MS (ESI) m/z : 364 [(M + H) $^+$, ^{35}Cl], 366 [(M + H) $^+$, ^{37}Cl].
36	2-{4-[(1-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルカルボニル)アミノ]-2,5-ジクロロフェニル}酢酸エチルエステル		^1H -NMR (CDCl_3) δ : 1.28 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.73 (2H, s), 4.20 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 7.39 (1H, s), 7.44-7.55 (2H, m), 7.91-7.94 (1H, m), 8.09 (1H, s), 8.29 (1H, br s), 8.47-8.50 (1H, m), 8.75 (1H, s). MS (ESI) m/z : 408 [(M + H) $^+$, ^{35}Cl + ^{35}Cl], 410 [(M + H) $^+$, ^{37}Cl + ^{35}Cl , ^{35}Cl + ^{37}Cl], 412 [(M + H) $^+$, ^{37}Cl + ^{37}Cl].

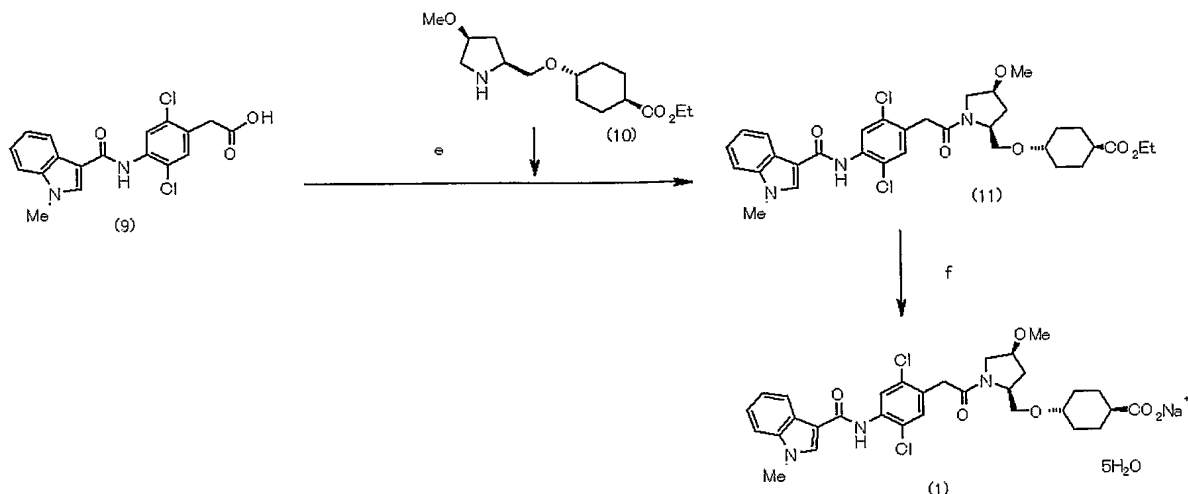
番号	化合物名	構造式	機器解析データ
37	{4-[(1-ベンゾ[b]チ オフエン-3-イル カルボニル)アミ ノ]-2,5-ジクロロ フェニル}酢酸		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 3.78 (2H, s), 7.48 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.80 (1H, s), 8.10 (1H, s), 8.45 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.17 (1H, s), 12.61 (1H, br).
38	4-[(ベンゾ[d]イ ソチアゾール-3 -カルボニル)ア ミノ]-3-クロロ フェニル酢酸		ESI-MS m/z : 347 ($M+1$); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 3.62 (s, 2H), 7.30 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.36 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 10.27 (s, 1H).
39	5-クロロ-2-フ ルオロ-4-[(4 -フルオロベンゾ [d]イソチアゾー ル-3-カルボニ ル)アミノ]フェ ニル酢酸		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 3.64 (s, 2H), 4.19 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.34 (dt, $J=2.2, 9.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=2.2, 8.3$ Hz, 1H), 8.48 (d, $J=11.5$ Hz, 1H), 9.00 (dd, $J=5.1, 9.0$ Hz, 1H), 9.92 (s, 1H).

【0046】

[工程 e および f]

【0047】

【化 15】



【0048】

本発明に従って製造された式(8)で表される化合物は、公知の方法に従ってアミンとの縮合反応を行うことにより、上記特許文献1の一般式(I)に記載の化合物へと変換できる。例えば、上記の工程図に示されるように、式(9)で表される化合物と式(10)で表される化合物との縮合反応により、式(11)で表される化合物へと変換できる。

また、式(11)で表される化合物から式(1)で表される化合物を得る工程は、エステル体を切断する公知の方法(『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照)を適用すればよい。

【0049】

上記式(10)で表される化合物は国際公開WO2002/053534パンフレットおよび特願2003第144430号明細書記載の方法により製造することができる。

【実施例】

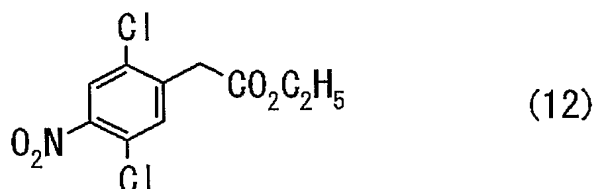
【0050】

次に、実施例を挙げて、本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

実施例 1

【0051】

【化 16】



【0052】

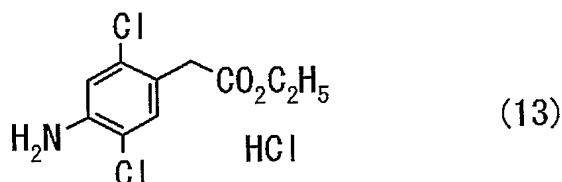
フラスコに前記式(4)で表される化合物のXおよびYが塩素原子である化合物50.00gに、エタノール250ml、濃硫酸2.5mlを加え、6時間加熱還流した。HPLCにて反応終了確認後、活性炭を添加し30分攪拌後、濾過した。濾液に水400mlを徐々に注加し、冷却してしばらく攪拌した。析出した結晶を濾過後、水にて洗浄し、50℃にて減圧乾燥を行って、式(12)で表される化合物50.15g(90.2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 3.80 (s, 2H), 4.21 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.97 (s, 1H)

実施例 2

【0053】

【化17】



【0054】

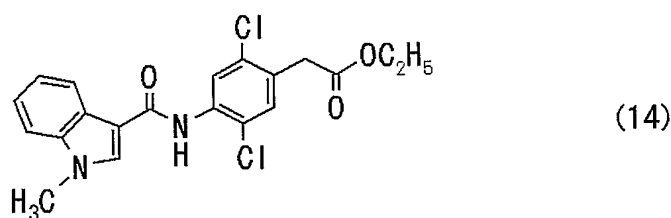
実施例 1 で得た化合物 50.00 g に、エタノール 350 ml、3% Pt-S-炭素 (50% WET) 7.5 g を加え、水素気流下室温にて 7 時間攪拌した。HPLC にて反応終了確認後、濾過した。濾液に 1N 塩酸エタノール溶液を添加し、溶媒を溜去後、アセトニトリル 150 ml を添加した。冷却後、析出している結晶を濾過し、アセトニトリルにて洗浄後、乾燥を行って式 (13) で表される塩酸塩 43.43 g (84.9%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 1.17 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 3.60 (s, 2H), 4.08 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 6.10 (br-s, 3H), 6.89 (s, 1H), 7.26 (s, 1H)

実施例 3

【0055】

【化18】



【0056】

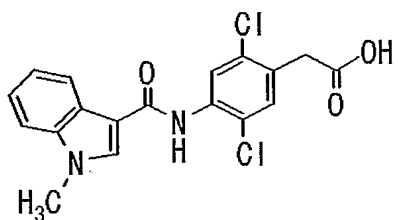
フラスコに前記式 (6) で表される化合物の R^1 が 1-メチルインドール-3-イル基である化合物 10 g とトルエン 150 ml を加え、室温下、5.6 ml の $(\text{COCl})_2$ を滴下した。その後、20 μl の DMF を加え、室温下メカニカルスターラーにて 1 時間攪拌した。実施例 2 で得た化合物 16.6 g を加え、外温 $100^\circ\text{C} \sim 120^\circ\text{C}$ にて 4 時間加熱還流した。HPLC にて反応終了確認後、冷却し、ジイソプロピルエーテル (IPE) 50 ml を添加してしばらく攪拌した。析出した結晶を濾過し、IPE にて洗浄後、乾燥を行い、標題化合物 20.7 g (89.5%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.28 (t, $J=7.1\text{ Hz}$, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 4.20 (q, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 7.32-7.44 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 8.10-8.16 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.81 (s, 1H)

実施例 4

【0057】

【化19】



(15)

【0058】

フラスコに実施例3で得た化合物を20g、メタノール300ml、0.5mol/l水酸化ナトリウム200mlを加え、1.5時間加熱還流した。HPLCにて反応終了確認後、内温70℃にて酢酸14.1mlを添加し、室温になるまでしばらく攪拌した。析出した結晶を濾過し、水にて洗浄後、乾燥を行い、式(15)で表される化合物16.75g(90.0%)を得た。

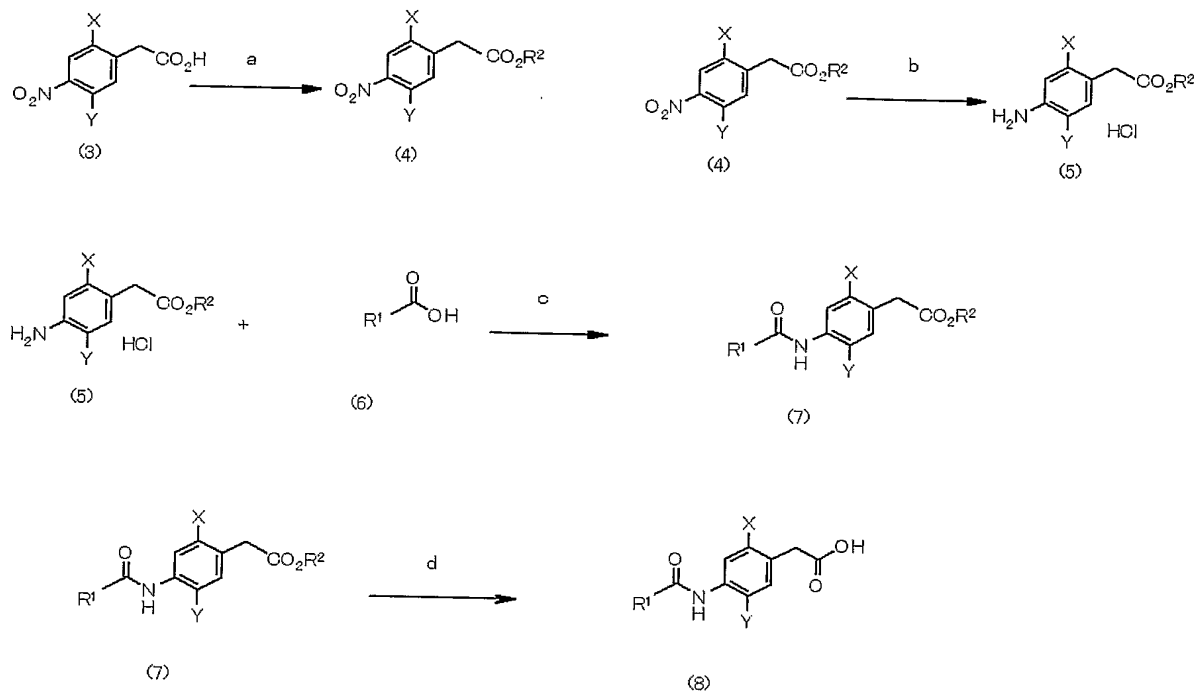
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ : 3.74 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 7.19–7.31 (m, 2H), 7.56 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.15 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 12.59 (br-s, 1H)

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 優れた VLA-4 阻害作用と安全性を有する化合物を得るために有用な中間体化合物の有利な製造方法を提供すること。

【解決手段】 下記にしたがって、中間体化合物 (8) に変換する。



【選択図】 なし



特願 2 0 0 3 - 4 3 1 6 8 0

ページ： 1/E

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 8 3 1]

1. 変更新月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号

氏 名

第一製薬株式会社